DOI:10.16016/j.2097-0927.202205042

小白菊内酯对脓毒症大鼠肠屏障功能的保护作用

郭宁珂[1,2],佘 汉[2],谭 磊[2],周远群[2],彭小勇[2],李 涛[2],刘良明[2] 453000 河南 新乡,新乡医学院第三附属医院外科[1]; 400042 重庆,陆军特色医学中心战伤休克与输血研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室[2]

[**摘要**] **目的** 探讨小白菊内酯(parthenolide,PTL)对脓毒症大鼠肠屏障功能的保护作用。**方法** 采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture,CLP)制作脓毒症大鼠模型,将SD大鼠(雌雄不拘,200±20 g)随机分为6组:正常对照(Normal)组、脓毒症(Sep)组、常规治疗(LR)组(乳酸林格氏液复苏+多巴胺+头孢呋辛钠)和小白菊内酯1、5、10 mg/kg治疗(PTL)组(常规治疗基础上分别给予3种浓度小白菊内酯)。观察各组大鼠动脉血压的变化、存活率和存活时间的变化,确定小白菊内酯治疗脓毒症大鼠的最佳浓度;观察最佳浓度小白菊内酯对脓毒症大鼠肠通透性和肠道病理、血炎症细胞因子水平及肝肾功能的影响。**结果** 与正常对照组比较,脓毒症组大鼠存活率与存活时间显著降低,平均动脉压(mean arterial blood pressure,MAP)明显下降,血炎症细胞因子水平升高,肝肾功能损伤;常规治疗可一定程度改善脓毒症大鼠存活率和存活时间,降低血炎症细胞因子水平,改善肝肾功能。1、5、10 mg/kg小白菊内酯组大鼠存活率较常规治疗组分别升高6.3%、43.8%、18.8%,平均动脉血压分别上升1.4%、12.8%、7.1%;其中5 mg/kg组效果最好。小白菊内酯可显著改善脓毒症大鼠肠屏障功能,表现为肠伊文思蓝(Evans blue, EB)含量较常规治疗降低55.1%,血D-乳酸浓度降低69.5%,肠上皮结构改善,上皮细胞坏死减少。小白菊内酯还可显著降低血炎症细胞因子水平,改善脓毒症大鼠肝肾功能。**结论** 小白菊内酯对脓毒症大鼠肠屏障功能具有明显的保护作用,其机制可能与抑制脓毒症炎症反应有关。

[**关键词**] 小白菊内酯;脓毒症;肠通透性;血炎症细胞因子
[**中图法分类号**] R285.5; R322.45; R631.2 [**文献标志码**] A

Protective effects of parthenolide on intestinal barrier function in septic rats

GUO Ningke[1,2], SHE Han[2], TAN Lei[2], ZHOU Yuanqun[2], PENG Xiaoyong[2], LI Tao[2], LIU Liangming[2] [1]Department of Surgery, Third Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan Province, 453000; [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injuries, Department of War Wound Shock and Transfusion, Institute of Surgery Research, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the protective effects of parthenolide (PTL) on intestinal barrier function in septic rats. **Methods** The septic model of rats was established by cecal ligation and puncture (CLP), and SD rats (200±20 g, male/female) were randomly divided into 6 groups: normal control (NC) group, sepsis (Sep) group, conventional treatment (LR) group (lactated Ringer's solution resuscitation + dopamine + cefuroxime sodium), and parthenolide (PTL) groups (1, 5 and 10 mg/kg parthenolide respectively on the basis of LR group). The changes of arterial blood pressure, survival rate and survival time of rats in each group were observed, and the optimal concentration of parthenolide in the treatment was determined. Moreover, the effects of parthenolide (at the optimal concentration) on the intestinal permeability, intestinal pathology, inflammatory cytokine levels, as well as liver and kidney

[**基金项目**] 国家自然科学基金重点项目(81830065)
[**通信作者**] 刘良明, E-mail:lmliu62@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

functions in septic rats were further investigated. **Results** As compared with the NC group, the survival rate and survival time of septic rats were significantly decreased, so was the mean arterial pressure (MAP), while the levels of blood inflammatory cytokines were increased, and the liver and kidney functions were damaged. Conventional treatment improved the survival rate and survival time of septic rats to a certain extent, reduced the levels of inflammation cytokines and alleviated the liver and kidney damages. When compared with the LR group, the survival rates of 1, 5, and 10 mg/kg PTL groups were increased by 6.3%, 43.8%, and 18.8%, respectively, and the MAP in the PTL groups was elevated by 1.4%, 12.8%, and 7.1%, respectively, with those of 5 mg/kg PTL more significant. Further research found that PTL remarkably ameliorated the intestinal barrier function in septic rats, shown as a 55.1% reduction in the content of intestinal Evans blue (EB), a 69.5% decline in blood D-lactic acid concentration as compared with the LR group ($P<0.05$), along with an improvement in intestinal epithelial structure, and a decrease in epithelial cell necrosis. In addition, PTL reduced the inflammatory cytokine levels greatly and improved the liver and kidney functions in septic rats. **Conclusion** PTL shows obvious protective effects on the intestinal barrier function of septic rats, and its mechanism may be related to the inhibition of septic inflammatory response.

[**Key words**] parthenolide; sepsis; intestinal permeability; blood inflammatory cytokine

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81830065). Corresponding author: LIU Liangming, E-mail: lmliu62@tmmu.edu.cn

脓毒症(sepsis)是人体对感染反应失调导致的器官功能障碍,是ICU中常见的危重病症,其发生率和病死率均很高。据统计,我国每年有300万脓毒症患者,约100万人死于脓毒症[1],迄今为止,脓毒症仍然是人类生命安全的巨大威胁。肠屏障功能在脓毒症发生发展的过程中发挥了重要作用。正常情况下,肠道屏障能够有效阻断病原体进入内环境,脓毒症时,肠道屏障被破坏,可导致肠道内菌群及内毒素移位,加重脓毒症的进程,并引起多器官功能障碍甚至死亡[2]。目前关于肠屏障功能保护在脓毒症的治疗中越来越受到关注,保护肠道屏障,降低肠通透性对于脓毒症的防治具有重要的临床意义[3]。目前针对脓毒症的常规治疗措施主要包括液体复苏、抗感染、抗凝等,但对肠屏障功能的保护效果并不显著[4],因此亟待寻找能够有效保护脓毒症肠屏障功能的新方法。

近年来中药对脓毒症器官功能的保护作用引起广泛的关注,小白菊内酯(*parthenolide*,PTL)是从中药野甘菊中提纯的倍半萜内酯化合物,属于萜类化合物[5],其来源丰富,价格低廉,同时具有广泛的药理和生物活性[6]。近年来研究发现,PTL具有良好的抗炎效果,对心脏缺血再灌注损伤、类风湿性关节炎等疾病具有重要的保护作用[7]。同时,有研究报道,PTL可显著改善脓毒症大鼠的低血压[8]。然而,PTL对脓毒症大鼠肠屏障功能是否具有保护作用,尚不清楚。为此本研究采用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture,CLP)复制脓毒症大鼠模型,观察小白菊内酯对脓毒症大鼠肠道屏障功能的影响,为脓毒症的防治寻找新的措施。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂

成年SPF级SD大鼠,雌雄不拘,体质量(200±20)g,由陆军特色医学中心实验动物中心提供,动物饲养与动物实验过程均遵循动物伦理委员会的规定。PTL(美国Santa Cruz公司),伊文思蓝(Evans blue,EB)购自美国Sigma公司,白介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、D-乳酸、白介素-6(IL-6)的酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒购自武汉伊莱瑞特(Elabscience)生物科技股份有限公司。

1.2 脓毒症大鼠模型制备

大鼠用戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉后,消毒杀菌剪开腹腔,取出盲肠,将粪便撵至末端,结扎,用锥形器刺穿使粪便漏出,将盲肠还纳回腹腔,缝合伤口,腹腔注射5 mL生理盐水,放回笼中饲养[9]。

1.3 实验方案

将96只大鼠随机分成6组:正常对照(Normal)组、脓毒症(Sep)组、常规治疗(LR)组和小白菊内酯1、5、10 mg/kg组(PTL组)。脓毒症组:采用盲肠结扎穿孔术制作脓毒症模型;常规治疗组:在脓毒症模型制作12 h后,经股静脉输注乳酸林格氏35 mL/kg+多巴胺5~10 μg/(kg·min),输注3 h,同时肌注头孢呋辛钠100 mg/kg,维持平均动脉压(mean arterial blood pressure,MAP)>70 mmHg;小白菊内酯组:在CLP建立

前 30 min 尾静脉给予小白菊内酯(1、5、10 mg/kg),脓毒症模型制作 12 h 后,在常规治疗的基础上给予 1、5、10 mg/kg 小白菊内酯。每组 16 只用于观察大鼠存活时间和存活率变化,其中 8 只用于观察大鼠的血压。

根据大鼠存活率、存活时间和动脉血压确立 PTL 最佳浓度。后续实验将 32 只大鼠随机分成 4 组:正常对照(Normal)组、脓毒症(Sep)组、常规治疗(LR)组和小白菊内酯(PTL 5 mg/kg)组,每组 8 只,检测肠组织伊文思蓝(Evans blue, EB)含量、血 D-乳酸水平、血炎症细胞因子水平、肝肾功能的变化。

1.4　检测指标及方法

1.4.1　大鼠存活情况观察　　待液体复苏结束后,拔出大鼠股静脉插管并结扎,然后缝合伤口。将大鼠回笼饲养,正常饮食饮水,每小时观察 1 次,观察至复苏后 48 h,记录大鼠的存活时间和状态。

1.4.2　肠组织 EB 含量测定　　正常大鼠用 30 mg/kg,其余各组用 15 mg/kg 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,打开腹腔,截取一段小肠,制备成肠囊,往肠囊中注射 EB,冲洗肠腔至冲洗液澄清,烤干加入甲酰胺溶液在酶标仪上 650 nm 处测定光密度值[D(650)],计算出每克肠干质量所含 EB 含量,反映肠道通透性[10]。

1.4.3　血 D-乳酸浓度检测　　CLP12 h 后,取大鼠腹主动脉血 2 mL,室温下静置 20 min,1 000×g 离心 20 min,取上层血清,在酶标板条的各孔中加入标准品或样品,加入酶工作液,再加入显色剂 37 ℃孵育 10 min,加入终止液,酶标仪上振 5 s,于波长 530 nm 处用比色法测定光密度值[D(530)],制作标准曲线后计算 D-乳酸浓度,反映肠道通透性。

1.4.4　血炎症细胞因子水平的测定　　CLP 12 h 后,抽取大鼠腹主动脉血 2 mL,室温下静置 20 min,1 000×g 离心 20 min,取上层血清,在酶标板条的各孔中加入标准品或样品,37 ℃孵育 90 min,倒去孔内液体,加入生物素化抗体工作液,37 ℃孵育 60 min,洗涤 3 次,加入酶结合工作液,37 ℃孵育 30 min,洗涤 5 次,加入底物溶液,37 ℃孵育 15 min,加入终止液,在适宜波长处测定光密度值,分别制作标准曲线后计算各组大鼠血液所含 IL-6、IL-1β 浓度。

1.4.5　大鼠小肠 HE 染色　　大鼠腹腔麻醉固定,腹部开口,截取距胃端 6~7 cm 肠段,在冰的 PBS 溶液中冲洗表面血迹,4%多聚甲醛溶液固定 48~72 h。固定时间结束取出肠组织,切成 2~3 mm 厚的小块,放置脱水盒中慢速水流冲洗过夜,再进行透明、浸蜡及包埋、切片、染色操作,封片晾干后在光学显微镜下观察。

1.4.6　肝肾功能的检测　　CLP 12 h 后,取大鼠腹主动脉血 2 mL,室温下静置 20 min,1 000×g 离心 20 min 应用生化自动分析仪检测谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、尿素氮(urea nitrogen, Urea)、肌酐(creatinine, Crea)等指标。

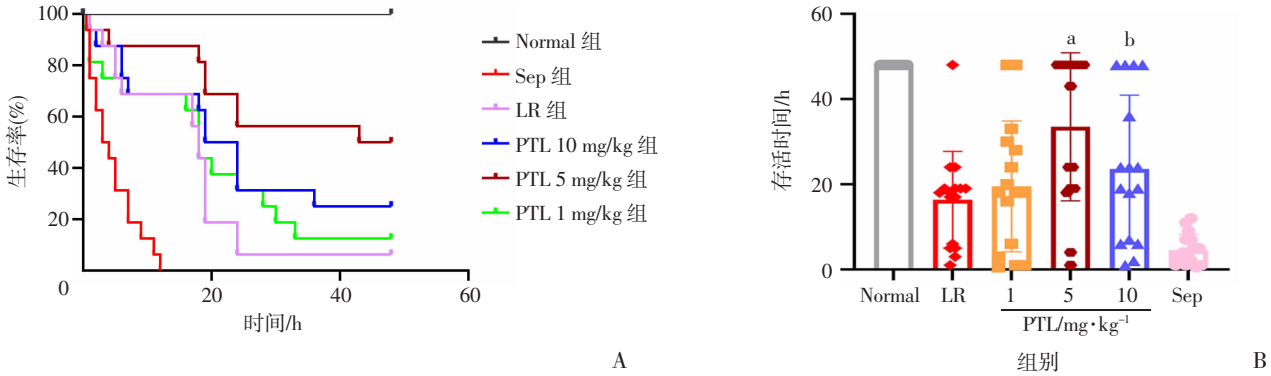
1.5　统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　PTL 对脓毒症大鼠存活率和存活时间的影响

脓毒症组大鼠 48 h 存活率为 0,常规治疗组大鼠 48 h 存活 1 只,存活率为 6.2%,平均存活 16 h;PTL 1 mg/kg 组大鼠 48 h 存活 2 只,存活率为 12.5%,平均存活时间为 20 h;PTL 5 mg/kg 组大鼠 48 h 存活 8 只,存活率为 50%,平均存活时间为 34 h;PTL 10 mg/kg 组大鼠 48 h 存活 4 只,存活率为 25%,平均存活时间 24 h;PTL 10 mg/kg 组大鼠 48 h 存活率不升反降,可能是由于药物浓度增高时毒性增强所致(图 1),提示 PTL 的最佳治疗浓度为 5 mg/kg。



a:$P<0.05$,与 LR 组比较;b:$P<0.05$,PTL 5 mg/kg 组比较

图 1　PTL 对脓毒症大鼠 48 h 存活率(A)和存活时间(B)的影响　($\bar{x}\pm s$, $n=16$)

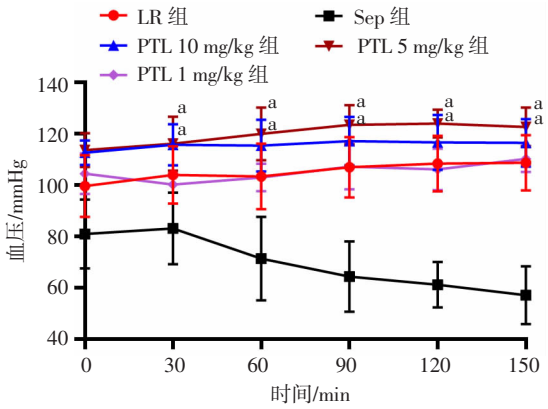
2.2　PTL 对脓毒症大鼠 MAP 的影响

脓毒症组大鼠 MAP 降低,常规治疗组大鼠 MAP 较脓毒症组有所升高。与常规治疗组相比,PTL 1 mg/kg 组大鼠 MAP 升高幅度不明显,PTL 5 mg/kg 和 10 mg/kg 组能够显著升高脓毒症大鼠 MAP,且 PTL 5 mg/kg 组 MAP 高于 10 mg/kg 组(图 2)。提示 PTL 可显著提高脓毒症大鼠平均动脉血压,最适浓度为 5 mg/kg,因此后续实验采用 PTL 5 mg/kg。

2.3　PTL 对脓毒症大鼠肠屏障功能的保护作用

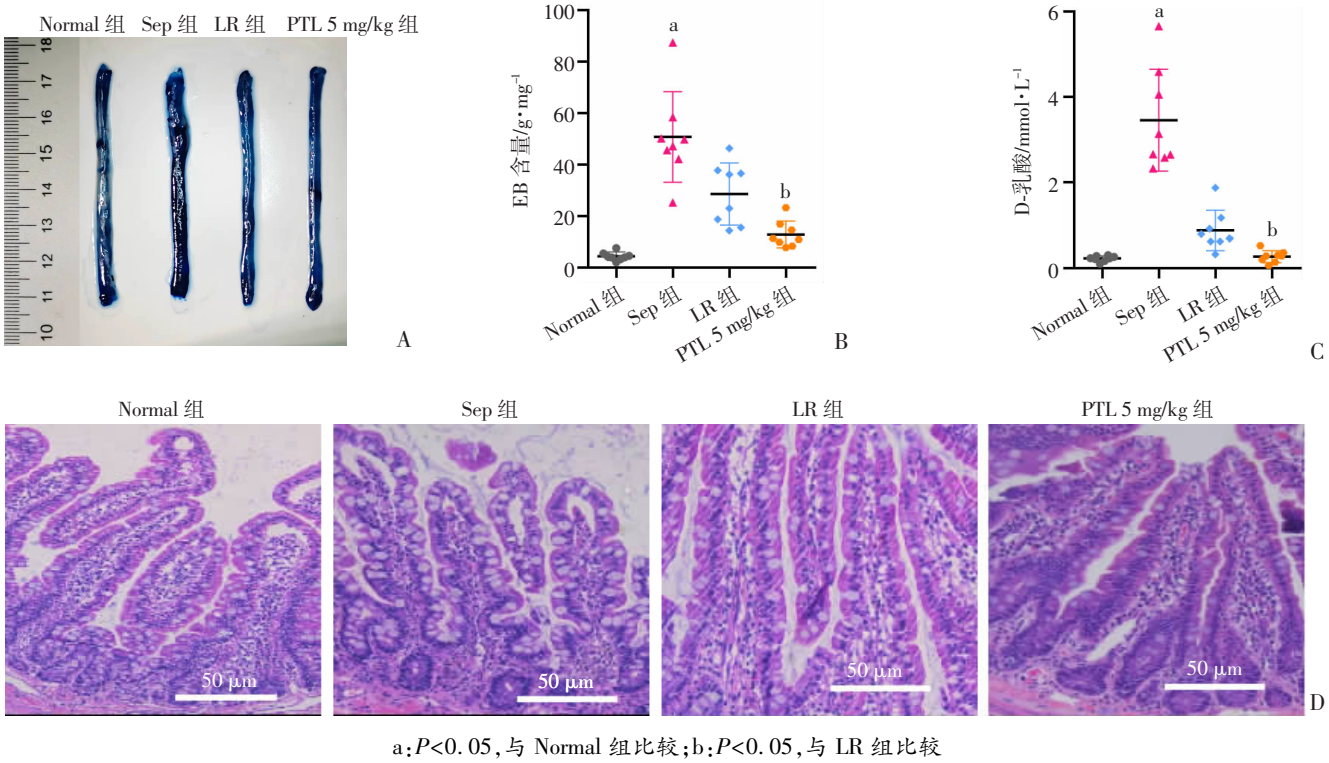
以 EB 检测肠屏障功能,结果显示脓毒症组大鼠小肠表面颜色最深,提示 EB 渗漏最多。正常对照组大鼠小肠 EB 渗漏少,表面颜色浅,提示肠屏障功能好。PTL 治疗后,大鼠肠屏障功能有所改善,EB 渗漏减少。PTL 5 mg/kg 组 EB 含量较常规治疗组降低了 55.1%,差异有统计学意义($P<0.05$,图 3B)。

D-乳酸是肠道内细菌代谢及酵解的产物,是反映肠屏障功能的重要指标。结果显示,与正常对照组相比,脓毒症组血 D-乳酸浓度平均增加比例为 93.6%;与脓毒症组相比,常规治疗组血 D-乳酸浓度降低了 74.5%,差异有统计学意义($P<0.05$);与常规治疗组相比,PTL5 mg/kg 组血 D-乳酸浓度降低了 69.5%,差异有统计学意义($P<0.05$,图 3C)。脓毒症组大鼠肠上皮细胞脱落、大量炎性细胞聚集,腺体结构破坏,肠道绒毛结构严重破坏脱落;正常对照组小肠黏膜组织形态正常,PTL5 mg/kg 组肠上皮结构完整性、绒毛结构、上皮细胞坏死等较脓毒症组有明显改善(图 3D)。



a: $P<0.05$,与 LR 组比较

图 2　PTL 对脓毒症大鼠动脉血压的影响　($\bar{x}\pm s$, $n=8$)



a: $P<0.05$,与 Normal 组比较;b: $P<0.05$,与 LR 组比较

A、B:伊文思蓝观察各组肠上皮通透性及 EB 含量;C: PTL 对脓毒症大鼠 D-乳酸水平的影响;D:PTL 对脓毒症大鼠肠绒毛病理形态的影响

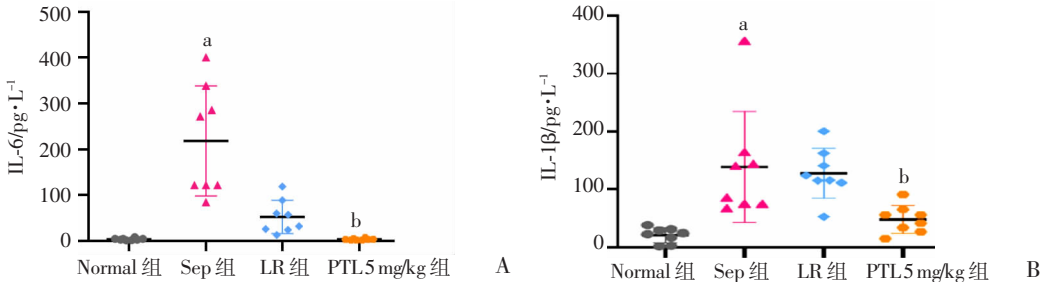
图 3　PTL 对脓毒症大鼠血管通透性的保护作用　($n=8$)

2.4　PTL 对脓毒症大鼠血炎症细胞因子 IL-6、IL-1β 水平的影响

脓毒症组大鼠血中 IL-6、IL-1β 水平较正常对照组显著升高($P<0.05$,图 4);常规治疗组大鼠血 IL-6 浓度较脓毒症组降低了 76.0%;PTL 5 mg/kg 组 IL-6 浓度进一步降低,较常规治疗组降低了 93.4%,差异有统计学意义($P<0.05$,图 4A)。脓毒症大鼠血 IL-1β 浓度在常规治疗后下降 7.8%;给予 PTL 治疗后,IL-1β 浓度显著降低,较常规治疗组下降了 62.4%,差异有统计学意义($P<0.05$,图 4B)。表明 PTL 可以显著抑制炎症细胞因子释放,抑制炎症反应。

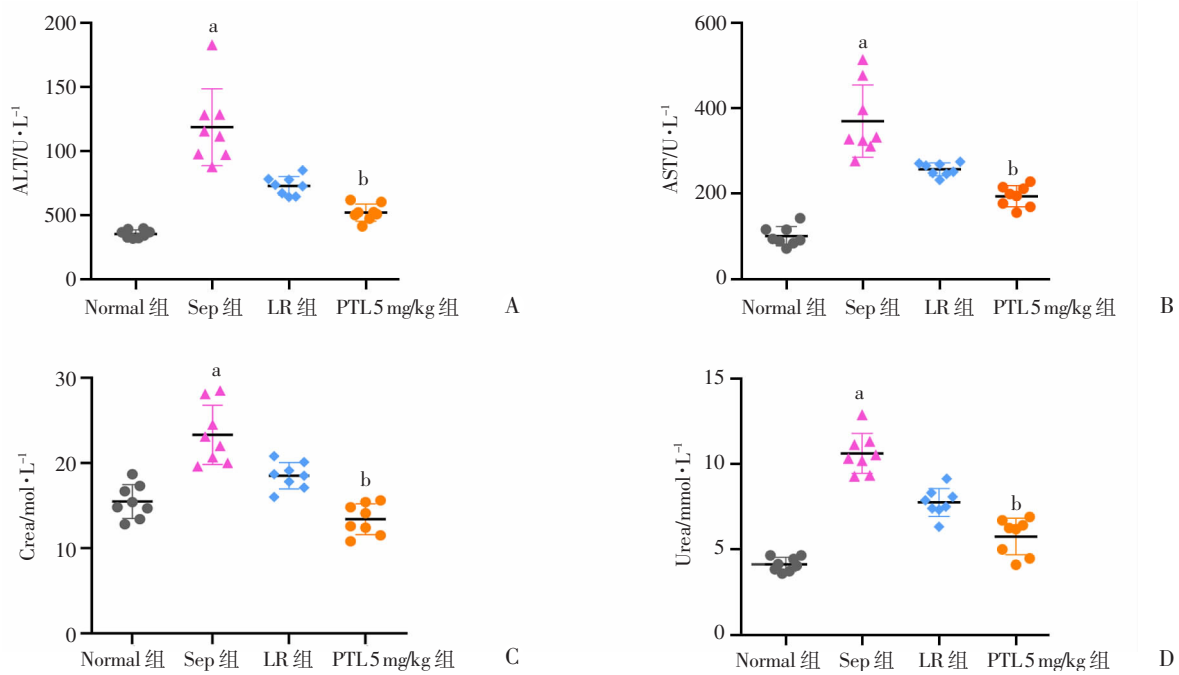
2.5　PTL 对脓毒症大鼠肝肾功能的影响

脓毒症组大鼠 AST、ALT 水平较正常对照组显著增加,常规治疗组 AST 和 ALT 较脓毒症组显著降低,分别降低了 30.4%和 38.6%($P<0.05$);PTL 5 mg/kg 组 AST 和 ALT 进一步下降,较常规治疗组分别降低了 24.6%和 28.5%,差异有统计学意义($P<0.05$,图 5A、B)。脓毒症组大鼠尿素氮和肌酐水平较正常对照组显著增加,常规治疗组大鼠尿素氮和肌酐水平较脓毒症组有所下降,分别下降了 27.1%和 20.6%,PTL 5 mg/kg 组大鼠尿素氮和肌酐水平进一步降低,较常规治疗组分别降低了 25.6%和 27.6%,差异有统计学意义($P<0.05$,图 5C、D)。结果提示 PTL 可以减轻脓毒症时肝、肾功能的损伤。



a:$P<0.05$,与 Normal 组比较;b:$P<0.05$,与 LR 组比较　A:IL-6;B:IL-1β

图 4　PTL 对脓毒症大鼠血清炎性因子水平的影响　($n=8$)



a:$P<0.05$,与 Normal 组比较;b:$P<0.05$,与 LR 组比较　A:ALT;B:AST;C:Crea;D:Urea

图 5　PTL 对脓毒症大鼠肝肾功能的影响　($n=8$)

3 讨论

脓毒症时由于肠屏障功能受损,导致肠道菌群易位[11],可加重脓毒症和失控炎症反应,并最终导致多器官功能衰竭。为了寻找有效的保护脓毒症肠屏障功能方法,本实验利用 CLP 脓毒症大鼠模型研究了小白菊内酯 PTL 对肠屏障功能的保护作用。结果发现,PTL 对脓毒症大鼠肠道屏障功能具有明显的保护作用,可明显降低脓毒症大鼠的肠道通透性,降低脓毒症大鼠血液炎症细胞因子水平,保护其重要器官功能,提高脓毒症大鼠存活率。PTL 对脓毒症大鼠肠屏障功能的保护作用可能与其抗炎作用有关[12]。

肠道被认为是多器官功能衰竭的"中心器官"[13],脓毒症、创伤后肠道屏障功能受损,肠通透性增加,引起肠道细菌和内毒素易位,严重损害各器官功能,最终导致多器官功能衰竭(MODS)[14]。此外,肠道免疫系统的完整性和调节功能是宿主防御对抗外来物的基础[15],在脓毒症过程中,肠道免疫功能失常,中性粒细胞被激活、大量炎性因子产生、氮氧反应物质释放增加炎症反应。PTL 是一种倍半萜类化合物,具有显著的抗炎作用,对缺血再灌注和自身免疫性脑脊髓炎有良好拮抗作用[16]。本研究发现,PTL 对脓毒症大鼠肠屏障功能有良好保护作用,同时发现其对脓毒症大鼠肝肾功能也有很好的保护作用,具有很好的抑制炎症反应作用,可显著抑制脓毒症大鼠细胞因子释放。

研究表明 PTL 可阻断 NF-κB 信号通路。PTL 独特的化学结构能抑制转录因子 NF-κB、STATS、JNK[17],NF-κB 的过度激活是脓毒症患者预后不良的标志[18],可通过 NF-κB 信号通路抑制过度炎症,抑制多器官功能障碍的发生发展[19]。在以往的研究中发现,IκB 激酶可磷酸化降解,导致 NF-κB 激活。PTL 可阻断 IκB 蛋白的磷酸化和降解,下调磷酸化 NF-κB p65 的表达[20]。因此,我们推测 PTL 可能通过调节 NF-κB 信号通路,减少炎性因子释放,改善脓毒症的肠通透性。当然,PTL 保护脓毒症大鼠肠道屏障功能的具体机制需要进一步研究阐明。

本研究结果证实,PTL 可以降低脓毒症大鼠肠道通透性、保护肠屏障功能,其机制可能与其抑制炎症因子释放有关。但 PTL 对脓毒症大鼠肠屏障功能保护的具体机制尚需进一步研究阐明;而 PTL 在大动物和人脓毒症是否有同样效果亦需要进一步研究证实。

参考文献:

[1] SHE H, ZHU Y, DENG H Y, *et al*. Protective effects of dexmedetomidine on the vascular endothelial barrier function by inhibiting mitochondrial fission via ER/mitochondria contact[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 636327. DOI: 10.3389/fcell.2021.636327.

[2] 陈作. 脓毒症诱导的肠损伤及其防治措施的研究进展[J]. 实用医技杂志, 2018, 25(12): 1372-1373. DOI: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2018.12.024.
CHEN Z. Research progress on sepsis-induced intestinal injury and its prevention and treatment[J]. J Pract Med Tech, 2018, 25(12): 1372-1373. DOI: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2018.12.024

[3] ADELMAN M W, WOODWORTH M H, LANGELIER C, *et al*. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of *Sepsis*[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.

[4] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.
CAO Y, CHAI Y F, DENG Y, *et al*. Guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock in China (2018)[J]. J Clin Emerg, 2018, 19(9): 567-588. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.

[5] 王哲, 王佳贺. 小白菊内酯药理作用的研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 112-115. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.23.029.
WANG Z, WANG J H. Advances in studies on pharmacological effect of parthenolide[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 25(23): 112-115. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.23.029.

[6] SIVARAJASINGAM S P, IMAMI N, JOHNSON M R. Myometrial cytokines and their role in the onset of labour[J]. J Endocrinol, 2016, 231(3): R101-R119. DOI: 10.1530/JOE-16-0157.

[7] 乔会敏, 陈林玉, 杜媛媛, 等. 小白菊内酯对脑缺血大鼠的脑保护作用及机制[J]. 河北医药, 2021, 43(8): 1161-1164, 1169. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.08.008.
QIAO H M, CHEN L Y, DU Y Y, *et al*. Neuroprotective effects and action mechanism of parthenolide in rats with cerebral ischemia[J]. Hebei Med J, 2021, 43(8): 1161-1164, 1169. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.08.008.

[8] HUA R Y, EDEY L F, O'DEA K P, *et al*. CCR2 mediates the adverse effects of LPS in the pregnant mouse[J]. Biol Reprod, 2020, 102(2): 445-455. DOI: 10.1093/biolre/ioz188.

[9] 王洪晨, 周赫男, 郑丹阳, 等. 周细胞微囊泡对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(13): 1185-1191. DOI: 10.16016/j.1000-5404.

202101031.
WANG H C, ZHOU H N, ZHENG D Y, *et al*. Pericyte derived microvesicles protects septic rats against lung injury [J]. J Third Mil Med Univ, 2021, 43(13): 1185-1191. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202101031.

[10] 朱娱, 吴跃, 张杰, 等. 线粒体靶向抗氧化肽 SS-31 对脓毒症大鼠血管通透性的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(3): 199-205. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201808002.
ZHU Y, WU Y, ZHANG J, *et al*. Mitochondria-targeted peptide SS-31 protects septic rats against vascular permeability[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(3): 199-205. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201808002.

[11] 郑丹阳. 间充质干细胞微囊泡对脓毒症肠屏障及肺血管屏障功能的保护作用及机制[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2021.
ZHENG D Y. The protective effects and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived microvesicles on intestinal barrier and pulmonary vascular barrier function during sepsis[D]. Chongqing: Army Medical University, 2021.

[12] 王军, 张乐, 郭丽萍, 等. 小白菊内酯通过 NF-κB 信号通路对 LPS 诱导的气道上皮细胞 IL-8 分泌水平影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(17): 1823-1827. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.17.009.
WANG J, ZHANG L, GUO L P, *et al*. The effect of parithenolide on the level of IL-8 in LPS-induced airway epithelium cells by *via* NF-κB signaling pathway[J]. J Clin Exp Med, 2019, 18(17): 1823-1827. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.17.009.

[13] HU Q Y, REN H J, LI G W, *et al*. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis[J]. EBioMedicine, 2019, 41: 497-508. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.055.

[14] XU Z, LI D, QU W, *et al*. Card9 protects sepsis by regulating Ripk2-mediated activation of NLRP3 inf-lammasome in macrophages. Cell DeathDis, 2022, 13(5): 502. Published 2022 May26. DOI: 10.1038/s4 1419-022-04938-y.

[15] KIM E, TRAN M, SUN Y Y, *et al*. Isolation and analyses of *Lamina propria* lymphocytes from mouse intestines[J]. STAR Protoc, 2022, 3(2): 101366. DOI: 10.1016/j.xpro.2022.101366.

[16] IBA T, LEVY J H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in Thrombus formation during sepsis[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2): 231-241. DOI: 10.1111/jth.13911.

[17] PARK J H, KANG Y H, HWANG S C, *et al*. Parthenolide has negative effects on *in vitro* enhanced osteogenic phenotypes by inflammatory cytokine TNF-α via inhibiting JNK signaling[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5433. DOI: 10.3390/ijms21155433.

[18] HUANG M, CAI S L, SU J Q. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5376. DOI: 10.3390/ijms20215376.

[19] ZHANG Z, ZHANG K, ZHANG M, *et al*. Parthenolide suppresses T helper 17 and alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Front Immunol. 2022; 13: 856694. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856694.

[20] KONG F C, ZHANG J Q, ZENG C, *et al*. Inhibitory effects of parthenolide on the activity of NF-κB in multiple myeloma via targeting TRAF6[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(3): 343-349. DOI: 10.1007/s11596-015-1435-0.

(**收稿**:2022-05-10;**修回**:2022-07-14)
(编辑 汪勤俭)